

消化系及腹部疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000501

原发性小肠腺癌 31 例临床分析

王艳丽, 雷 微

(重庆市第三人民医院消化内科, 重庆 400014)

【摘要】目的:分析原发性小肠腺癌(primary small bowel adenocarcinoma, PSBA)的临床表现、诊断治疗及预后因素。**方法:**回顾性分析 31 例 PSBA 患者的临床资料并进行生存分析。**结果:**31 例患者中男性 17 例, 女性 14 例, 中位发病年龄为 67 岁, 好发于十二指肠并以贫血为主要表现。术前确诊率为 38.7%, I 期、II 期、III 期、IV 期患者分别占 9.7%、22.6%、35.5%、32.2%。31 例患者中 20 例行根治性手术, 5 例行姑息性手术, 11 例接受化疗, 中位生存期为 22 个月, 5 年生存率仅为 19%。年龄>65 岁、III~IV 期、局部淋巴结转移数 ≥ 4 个患者的中位生存期分别低于年龄 ≤ 65 岁、I~II 期、局部淋巴结转移数 ≤ 3 个患者的中位生存期, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 性别、病理分级、肿瘤原发部位、肿瘤标志物及根治术后有无化疗等因素对患者中位生存期影响的差异无统计学意义(P 值分别为 0.396、0.141、0.082、0.877、0.599)。**结论:**PSBA 临床表现无特异性, 确诊时多为进展期, 预后差。外科手术是主要的治疗方式。年龄、临床分期及局部淋巴结转移数目等因素可能成为临床评估生存期的指标。

【关键词】小肠腺癌; 临床分期; 中位生存期**【中图分类号】**R735.3**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-08-24

Clinical analysis of primary small bowel adenocarcinoma in 31 cases

Wang Yanli, Lei Wei

(Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Chongqing)

【Abstract】Objective: To analyze the clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis of primary small bowel adenocarcinoma (PSBA). **Methods:** The clinical data and survival analysis of PSBA in 31 cases were retrospective analyzed. **Results:** Among the 31 cases, 17 cases were male, 14 cases were female; the median age was 67 years; mainly originated from duodenum and manifested as anemia. Preoperative diagnosis rate was 38.7%; the proportions of stages I, II, III and IV were 9.7%, 22.6%, 35.5% and 32.2%, respectively. Curative resection was performed on 20 patients; palliative surgery was performed on 5 patients; 11 patients re-

作者介绍: 王艳丽, Email: 78443896@qq.com,

研究方向: 胃肠道肿瘤。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150308.2353.027.html>
(2015-03-08)

- [4] 沈 淳, 郑 珊, 李 凯, 等. I 型食管闭锁延期根治手术临床经验总结[J]. 中华小儿外科杂志, 2014, 35(8): 564-568.
- [5] Spitz L, Kiely E, Pierro A. Gastric transposition in children—a 21-year experience[J]. J Pediatr Surg, 2004, 39(3): 276-281.
- [6] Spitz L. Gastric transposition in children[J]. Semin Pediatr Surg, 2009, 18(1): 30-33.
- [7] Neoral C, Aujesky R, Král V. Esophageal replacement using large intestine—experience with 109 cases[J]. Rozhl Chir, 2010, 89(12): 740-745.
- [8] Eze JC, Onyekwulu FA, Nwafor IA, et al. Right colon interposition in corrosive esophageal long segment stricture: our local experience[J]. Niger J Clin Pract, 2014, 17(3): 314-319.
- [9] Burgos L, Barrena S, Andrés AM, et al. Colonic interposition for esophageal replacement in children remains a good choice: 33-year median follow-up of 65 patients[J]. J Pediatr Surg, 2010, 45(2): 341-345.
- [10] Appignani A, Lauro V, Prestipino M, et al. Intestinal bypass of the

oesophagus; 117 patients in 28 years[J]. Pediatr Surg Int, 2000, 16(5-6): 326-328.

[11] Kesler KA, Pillai ST, Birdas TJ, et al. “Supercharged” isoperistaltic colon interposition for long-segment esophageal reconstruction[J]. Ann Thorac Surg, 2013, 95(4): 1162-1169.

[12] Gallo G, Zwaveling S, Groen H, et al. Long-gap esophageal atresia: a meta-analysis of jejunal interposition, colon interposition, and gastric pull-up[J]. Eur J Pediatr Surg, 2012, 22(6): 420-425.

[13] 王 俊, 潘伟华, 谢 伟, 等. 长段缺失型食管闭锁的治疗体会[J]. 中华小儿外科杂志, 2014, 35(8): 572-576.

[14] Esteves E, Sousa-Filho HB, Watanabe S, et al. Laparoscopically assisted esophagectomy and colon interposition for esophageal replacement in children: preliminary results of a novel technique[J]. J Pediatr Surg, 2010, 45(5): 1053-1060.

(责任编辑: 关蕴良)

ceived chemotherapy. The median survival time was 22 months and the 5-year survival rate was only 19%. The median survival time of patients over 65 years, with stage III-IV or with local invaded lymph-node ≥ 4 was respectively lower than that of patients below 65 years, with stage I-II or with local invaded lymph-node ≤ 3 with statistically significant differences ($P < 0.05$). However, in terms of gender, pathological grade, primary site, tumor marker and chemotherapy after curative resection, no statistical difference was observed ($P=0.396, 0.141, 0.082, 0.877, 0.599$, respectively). **Conclusion:** The clinical manifestations of PSBA are unremarkable; diagnosis is mainly obtained at advanced stages, which indicates the poor prognosis. Surgical resection is the mainly treatment. Age, clinical stage and number of local invaded lymph-node may become the clinical index of survival time.

【Key Words】primary small bowel adenocarcinoma; clinical stage; median survival time

原发性小肠腺癌(primary small bowel adenocarcinoma, PSBA)的全球发病率约 0.75/10 万人口^[1], 仅为结肠腺癌发病率的 1/60~1/40^[2], 临床少见, 易被医师忽略, 导致漏诊、误诊。目前国内对 PSBA 的临床分析研究不多, 相关临床经验也较欠缺, 为进一步了解本病的临床特征、诊断及预后, 遂收集我院 2006 年 1 月至 2013 年 12 月期间收治的 31 例 PSBA 患者的临床资料, 并分析、总结。

1 对象和方法

1.1 研究对象

2006 年 1 月至 2013 年 12 月于我院经病理学诊断确诊为十二指肠、空肠或回肠腺癌患者。排除标准: ①壶腹周围腺癌; ②由腹腔其他肿瘤如胃癌、结肠癌、胰腺癌等转移或直接浸润小肠者; ③出院后失访者。

1.2 研究方法

回顾性分析患者临床资料, 研究内容包括临床特点、血清肿瘤标志物结果、诊断方式、病理分级、临床分期、治疗方式、中位生存期及对中位生存期存在影响的因素。病理分级按 WHO 分级分为高分化、中分化、低分化及未分化四级, 临床分期采用 AJCC 进行 TNM 分期^[3], 随访时间为确诊至死亡时间或确诊至 2014 年 4 月。选择性别、年龄、肿瘤原发部位、病理分级、临床分期、局部淋巴结转移数目、肿瘤标志物、根治术后有无化疗等因素分析其是否对中位生存期存在影响。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 17.0 统计学软件进行分析。偏态分布资料采用中位数表示, 计数资料用百分比或构成比表示。生存率及生存时间采用 Kaplan-Meier 法, 单因素生存曲线比较采用 log-rank 检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床特点

31 例 PSBA 中男性 17 例(54.8%), 女性 14 例(45.2%),

男女比例 1.21:1, 发病年龄为 43~82 岁, 其中小于 50 岁 2 例(6.5%), 50~59 岁 7 例(22.6%), 60~69 岁 13 例(41.9%), 大于 70 岁 9 例(29%), 中位发病年龄为 67 岁。临床表现以贫血(20/31, 64.5%)、腹痛(16/31, 51.6%)及黄疸(10/31, 32.2%)为主。肿瘤原发于十二指肠 21 例(67.7%), 空肠 7 例(22.6%), 回肠 3 例(9.7%)。27 例患者完善血清肿瘤标志物检查, 其中 12 例 CA199 升高(正常值 0~37.0 U/ml, 升高范围 47.3~168.4 U/ml), 6 例 CEA 升高(正常值 0~5.0 ng/ml, 升高范围 14.7~51.6 ng/ml)。

2.2 诊断方式

12 例(38.7%)术前经胃十二指肠镜取得病理学标本而确诊, 其病灶均原发于十二指肠球部或降段。余下 19 例患者中 12 例(38.7%)术前通过 CT、钡餐等影像学方式发现存在小肠占位性病损, 其后经过手术确诊; 另 7 例(22.6%)则通过剖腹探查明确诊断。

2.3 病理分级及临床分期

详见表 1。

表 1 31 例原发性小肠腺癌病理分级及临床分期
Tab.1 Pathological grade and clinical stage of PSBA in 31 cases

病理分级、临床分期		n (%)
病理分级		
	高分化	2 (6.4%)
	中分化	7 (22.6%)
	低分化	19 (61.3%)
	未分化	3 (9.7%)
TNM分期		
I 期	T ₁ N ₀ M ₀ (I A)	0 (0.0%)
	T ₂ N ₀ M ₀ (I B)	3 (9.7%)
II 期	T ₃ N ₀ M ₀ (II A)	4 (12.9%)
	T ₄ N ₀ M ₀ (II B)	3 (9.7%)
III 期	Any T ₁ M ₁ (III A)	5 (16.1%)
	Any T ₂ M ₁ (III B)	6 (19.4%)
IV 期	Any T Any N M ₁	10 (32.2%)

2.4 治疗

31 例患者中 20 例(Ⅰ期 3 例,Ⅱ期 7 例,Ⅲ期 10 例)行根治性切除(Wipple 手术 11 例,节段性十二指肠切除+区域淋巴结清扫 3 例,节段性空肠切除+区域淋巴结清扫 5 例,节段性回肠切除+右半结肠切除+区域淋巴结清扫 1 例),5 例(Ⅲ期 1 例,Ⅳ期 4 例)行姑息性手术(胃-空肠吻合术 1 例,经皮胆管引流 1 例,空-回肠吻合 2 例,回-结肠吻合术 1 例);11 例(Ⅱ期 2 例,Ⅲ期 5 例,Ⅳ期 4 例)接受化疗(单用替加氟 1 例,替加氟+亚叶酸钙+奥沙利铂 3 例,5-氟尿嘧啶+顺铂 5 例,5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂 2 例),化疗中位周期为 3 个周期(1~5 个周期);4 例(均为Ⅳ期)行一般支持治疗。详见表 2。

表 2 31 例原发性小肠腺癌治疗方式
Tab.2 Treatment of PSBA in 31 cases

治疗方式	n (%)
根治性手术	14 (45.2%)
根治性手术 + 化疗	6 (19.4%)
姑息性手术	2 (6.4%)
姑息性手术 + 化疗	3 (9.7%)
单纯化疗	2 (6.4%)
一般支持治疗	4 (12.9%)

2.5 生存分析

中位随访时间为 15 个月(3~65 个月),其 1 年、2 年、3 年、5 年生存率分别为 72%、49%、26%、19%,中位生存期为 22 个月(95%CI 为 11.7~32.3 个月),见图 1。单因素分析显示年龄>65 岁患者的中位生存期为 14 个月,而年龄≤65 岁患者中位生存期为 26 个月,差异有统计学意义($P=0.017$);Ⅲ~Ⅳ期患者中位生存期为 14 个月,明显低于Ⅰ~Ⅱ期患者 36 个月的中位生存期($P<0.001$);Ⅲ期患者中 5 例患者局部淋巴结转移数目≤3(即ⅢA 期),其中位生存期为 22 个月,高于局部淋巴结转移数目≥4 患者(即ⅢB 期)的中位生存期($P=0.008$),见表 3。Ⅱ~Ⅲ期患者中 17 例行根治性手术,6 例术后接受化疗,其中位生存期为 25 个月;未化疗者 11 例,其中位生存期为 28 个月,差异无统计学意义($P=0.599$),见图 2。性别、原发部位、病理分级、血清 CA50 或 CA199 升高等因素对生存期的影响无统计学意义,见表 3。

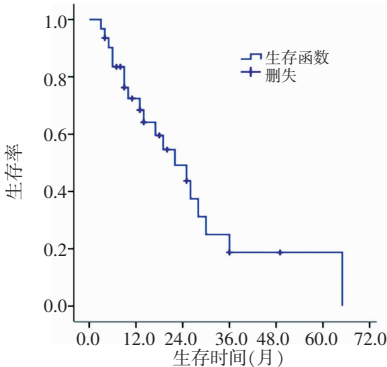


图 1 31 例小肠腺癌患者生存曲线
Fig.1 Survival curve of PSBA in 31 cases

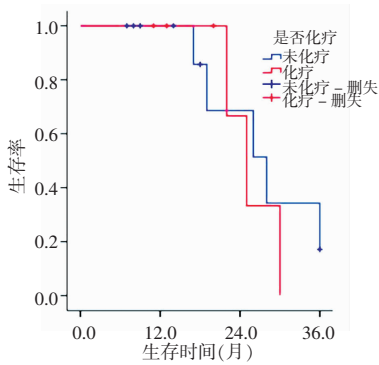


图 2 17 例根治术后化疗与未化疗患者的生存曲线
Fig.2 Survival curve of 17 cases underwent curative resection with chemotherapy or not

表 3 31 例小肠腺癌单因素分析
Tab.3 Univariate analysis of PSBA in 31 cases

因素	例数	中位生存期 (m)	log-rank 检验 (P 值)
性别			
男	17	26.0 ± 6.2	0.396
女	14	22.0 ± 8.3	
年龄			
≤65 岁	14	26.0 ± 11.8	0.017
>65 岁	17	14.0 ± 3.3	
原发部位			
十二指肠	21	26.0 ± 6.6	0.141
空回肠	10	19.0 ± 5.3	
病理分级			
高分化+中分化	9	22.0 ± 13.6	0.082
低分化+未分化	22	25.0 ± 10.6	
局部淋巴结转移数目			
1~3 个	5	22.0 ± 3.0	0.008
≥4 个	6	14	
临床分期			
Ⅰ~Ⅱ期	10	36.0 ± 10.7	0.000
Ⅲ~Ⅳ期	21	14.0 ± 3.5	
血清肿瘤标志物			
CEA 或(和)CA199 升高	15	17.0 ± 4.0	0.877
CEA 和 CA199 正常	12	25.0 ± 7.5	
根治术后是否化疗			
化疗	6	25.0 ± 2.4	0.599
未化疗	11	28.0 ± 5.1	

3 讨论

PSBA 发病率低,临床表现不典型,目前缺乏特异性的肿瘤标志物及有效的早期诊断方式,发现时多为中晚期,治疗手段有限,国外文献报道其 5 年生存率仅为 14%~33%^[4-6],故 PSBA 需得到临床医师重视。

本研究中 PSBA 的男性发病率略高于女性,好发年龄为 60~69 岁,好发部位为十二指肠,与国外研究结果一致^[4-6]。本研究发现贫血为最常见的临床

表现,考虑与消化道慢性失血及肿瘤慢性消耗等因素相关;腹痛、黄疸亦为本病的常见表现,提示对无法解释的贫血、腹痛或黄疸病人需警惕 PSBA 可能。

PSBA 术前确诊率仅为 38.7%,低于国外文献报道的术前确诊率(48%)^[7],其原因考虑与我院胶囊内镜开展较晚及尚未开展小肠镜相关。研究中术前确诊病例均来源于十二指肠,经胃十二指肠镜检查并获得病理标本确诊;对于远端小肠,则主要通过 CT 发现小肠占位性病变,这部分病人术前仅为疑诊患者,还需手术进一步明确。随着内镜技术及影像学发展与成熟,小肠肿瘤的诊断方式逐渐多样化,胶囊内镜可作为不明原因消化道出血的疑诊患者的首选方式^[8];小肠 CT 造影对小肠腺癌的敏感性及其特异性分别为 85%~95%,90%~96%^[9],故对存在肠梗阻的疑诊患者,CT 造影可作为首选。

外科手术是 PSBA 的主要治疗方式,本研究中 80.6%(25/31)的患者进行手术治疗,手术方式与临床分期、肿瘤部位及是否合并其他严重器质性病变等因素密切相关。I~III 期患者应尽可能行根治性切除术及淋巴结区域清扫术;若无法根治性切除或合并远处转移,则可行姑息性手术以改善生活质量^[10]。就化疗而言,由于缺乏前瞻性的多中心随机对照研究,辅助化疗及姑息性化疗对 PSBA 的作用尚不肯定;不过鉴于化疗对结肠癌预后的促进作用,小肠腺癌患者化疗的比例逐年升高,国外指南中建议对 II B 期及 III 期患者术后应给予辅助性化疗,对 IV 期患者可选择姑息性化疗为主要治疗方式^[11]。化疗药物以氟尿嘧啶及奥沙利铂为基础,常见的方案有 FOL-FOX(5-氟尿嘧啶、亚叶酸、奥沙利铂)、CAPOX(卡培他滨、奥沙利铂)、FOI FIRI(5-氟尿嘧啶、亚叶酸、伊立替康)^[1,11]。

PSBA 预后差,本次回顾性分析发现其中位生存期为 22 个月,5 年生存率仅为 19%。单因素分析发现年龄>65 岁、临床分期为 III-IV 期、局部淋巴结转移数目 ≥ 4 的患者的中位生存期均低于平均中位生存期,提示此类患者预后更差。Halfdanarson 等^[12]指出临床分期是影响 PSBA 预后的最重要的独立因素,而对于无远处转移的患者,局部淋巴结转移数目是影响预后的主要因素之一^[11]。本研究未发现血清 CEA 或(和)CA199 升高对患者中位生存期存在影响,此结果与 Zaanen 等^[13]的研究结果存在差异,考虑与人种及样本量等因素可能相关。同国外部分研究结果一样^[5,12],根治术后给予化疗未能延长患者中位生存期,其原因考虑与样本量小、化疗患者临床分期相对较晚、化疗周期偏短等因素相关。

PBSA 作为少见病,临床表现无特异性,确诊时多为中晚期,预后差,年龄>65 岁、临床分期为 III-IV 期、局部淋巴结转移数目 ≥ 4 等可能作为临床评估患者生存期的指标。手术切除是本病的主要治疗方式,但能否手术及手术方式的选择与临床分期及原发灶部位密切相关,基于本研究的样本量较小,未能进一步分析不同手术方式对患者预后的影响,而 CEA 或 CA199 等肿瘤标志物是否可作为评估患者预后的指标,辅助化疗及姑息性化疗能否对患者预后带来获益均需要进一步的大样本多中心研究。

参 考 文 献

- [1] Raghav K,Overman MJ.Small bowel adenocarcinomas—existing evidence and evolving paradigms[J].Nat Rev Clin Oncol,2013,10(9):534–544.
- [2] Ruiz-Tovar J,Martínez-Molina E,Morales V,et al.Primary small bowel adenocarcinoma[J].Cir Esp,2009,85(6):354–359.
- [3] Edge SB,Byrd DR,Compton CC,et al.AJCC cancer staging manual(7th ed) [M].New York:Springer,2010.
- [4] Faivre J,Trama A,De Angelis R,et al.Incidence,prevalence and survival of patients with rare epithelial digestive cancers diagnosed in Europe in1995–2002[J].Eur J Cancer,2012,48(10):1417–1424.
- [5] Dabaja BS,Suki D,Pro B,et al.Adenocarcinoma of the small bowel: presentation,prognostic factors,and outcome of 217 patients[J].Cancer,2004,101(3):518–526.
- [6] Moon YW,Rha SY,Shin SJ,et al.Adenocarcinoma of the small bowel at a single Korean institute:management and prognosticators [J].J Cancer Res Clin Oncol,2010,136(3):387–394.
- [7] Chaivasate K,Jain AK,Cheung LY,et al.Prognostic factors in primary adenocarcinoma of the small intestine:13-year single institution experience[J].World J Surg Oncol,2008(6):12.
- [8] Islam RS,Leighton JA,Pasha SF.Evaluation and management of small-bowel tumors in the era of deep enteroscopy[J].Gastrointest Endosc,2014,79(5):732–740.
- [9] Pilleul F,Penigaud M,Milot LS,et al.Possible small-bowel neoplasms;contrast-enhanced and water-enhanced multidetector CT enteroclysis[J].Radiology,2006,241(3):796–801.
- [10] Barreto SG,Shukla PJ,Shrikhande SV.Small intestinal tumors[J].J Coll Physicians Surg Pak,2009,19(7):459–463.
- [11] Aparicio T,Zaanen A,Svrcek M,et al.Small bowel adenocarcinoma:epidemiology,risk factors,diagnosis and treatment[J].Dig Liver Dis,2014,46(2):97–104.
- [12] Halfdanarson TR,McWilliams RR,Donohue JH,et al.A single-institution experience with 491 cases of small bowel adenocarcinoma[J].Am J Surg,2010,199(6):797–803.
- [13] Zaanen A,Costes L,Gauthier M,et al.Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma;a multicenter AGEO study[J].Ann Oncol,2010,21(9):1786–1793.

(责任编辑:冉明会)